

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-216883

(43) 公開日 平成9年(1997)8月19日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D471/04	106	C07D471/04	106	A
A61K 31/50	AAH	A61K 31/50	AAH	
	AAJ		AAJ	
	AAK		AAK	
	AAM		AAM	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全17頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-24146	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成8年(1996)2月9日	(72) 発明者	黒田 晴 大阪府高槻市寿町3-6-21-207

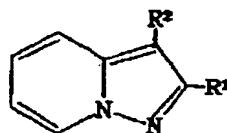
(72) 発明者 井谷 弘道  
兵庫県川辺郡猪名川町白金3-34-7  
(72) 発明者 赤羽 厚  
兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-29  
(74) 代理人 弁理士 植木 久一

(54) 【発明の名称】ピラゾロピリジン化合物および該化合物を含有する医薬

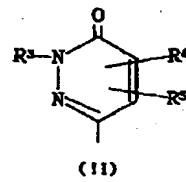
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 医薬として有用な新規ピラゾロピリジン化合物を提供する。

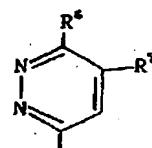
【解決手段】 式(I)で示される化合物または医薬として許容されるその塩類、および当該化合物または医薬として許容されるその塩を含有する医薬。



(I)



(II)



(III)

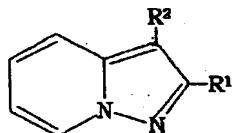
【式中、R<sup>1</sup> はアリール基、R<sup>2</sup> は式 (II) 式 (VII) 等で示される基であり、且つR<sup>3</sup> は水素、低級アルキル基、複素環基、アル(低級)アルキル基等を、R<sup>4</sup> は水素、アシル基、シアノ基、アミノ基等を、R<sup>5</sup> は水素またはアルキル基を、R<sup>6</sup> はハロゲン、低級アルコキシ基、アリールアミノ基を、R<sup>7</sup> はアシル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を、それぞれ意味する】

【効果】 化合物(I)のアデノシン拮抗作用は、実験によって確認されている。この化合物は多くの薬理作用を有し、従って種々の治療剤として有用であるが、そのなかでも特に、心不全治療剤、降圧剤、腎不全治療剤、利尿剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式(I)：

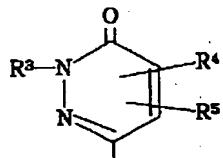
## 【化1】



(I)

[式中、R<sup>1</sup> はアリール基、およびR<sup>2</sup> は式(II)】

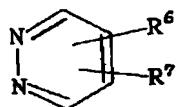
## 【化2】



(II)

〔式中、R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル基、アシル（低級）アルキル基、アシル（低級）アルカノイル（低級）アルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、または置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル基、R<sup>4</sup> は水素、アシル基、シアノ基、複素環基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、アミノ基、または保護されたアミノ基、R<sup>5</sup> は水素または低級アルキル基を意味する（ただし、R<sup>4</sup> とR<sup>5</sup> は同時に水素を意味しない）〕で示される基、または式(III)】

## 【化3】



(III)

〔式中、R<sup>6</sup> はハロゲン、低級アルコキシ基、または置換基を有していてもよいアリールアミノ基、R<sup>7</sup> はアシル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を意味する〕で示される基を夫々意味する〕で示されるピラゾロピリジン化合物または医薬として許容されるその塩類。

【請求項2】 請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩類を、医薬として許容される担体と共に含有することを特徴とする医薬。

## 【発明の詳細な説明】

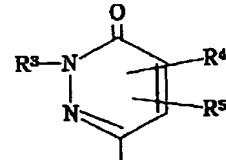
## 【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は、新規なピラゾロピリジン化合物及び医薬として許容されるその塩類に関するものである。詳細には、この化合物はアデノシン拮抗物質であり、認識増強作用、鎮痛作用、自発運動量、抗うつ作用、脳血管拡張作用、利尿作用、強心作用、血管拡張作用、腎血流增加作用、脂肪分解促進作用、抗喘

40

【0006】

## 【化5】



(I)

【0007】 〔式中、R<sup>1</sup> はアリール基、およびR<sup>2</sup> は式(II)〕

1

2

息作用、インシュリン分泌促進作用等の様な種々の薬理作用を有する。従って、認識増強剤、精神刺激剤、鎮痛剤、抗うつ剤、脳循環改善剤、心不全治療剤、強心剤、降圧剤、腎不全治療剤、利尿剤、浮腫（例えば、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、薬剤性浮腫、急性血管神経性浮腫、遺伝性血管神経性浮腫、癌性腹水、妊娠性浮腫）治療剤、抗肥満剤、抗喘息剤、気管支拡張剤、無呼吸治療剤、痛風治療剤、高尿酸血症治療剤、乳幼児突然死症候群（SIDS）治療剤、アデノシンによる免疫抑制の改善剤、抗糖尿病剤等として有用である。更に、上記化合物は、血小板凝集抑制作用を有するので、この化合物を有効成分として含有する製剤は、血栓症（例えば、動脈血栓、脳血栓）治療剤、心筋梗塞治療剤、塞栓症治療剤、閉塞性動脈硬化症治療剤、血栓性静脈炎治療剤、脳梗塞治療剤、一過性脳虚血治療剤、狭心症治療剤等にも有用である。

## 【0002】

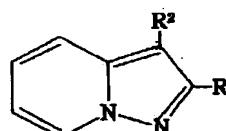
【発明の目的】 この発明の一つの目的は、新規なピラゾロピリジン化合物または医薬として許容されるその塩類を提供することにある。この発明のもう一つの目的は、有効成分として上記ピラゾロピリジン化合物または医薬として許容されるその塩類を含有する医薬を提供することにある。

## 【0003】

【発明の構成】 この発明の新規なピラゾロピリジン化合物は、下記式(I)

## 【0004】

## 【化4】

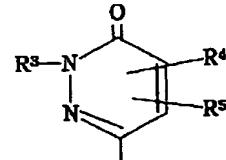


(I)

【0005】 〔式中、R<sup>1</sup> はアリール基、およびR<sup>2</sup> は式(II)〕

## 【0006】

## 【化5】



(II)

【0007】 〔式中、R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル基、アシル（低級）アルキル基、アシル（低級）アルカノイル（低級）アルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、または置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル基、R<sup>4</sup> は水素、アシル基、シアノ基、複素環基、

50

ヒドロキシ(低級)アルキル基、アミノ基、または保護されたアミノ基、R<sup>6</sup>は水素または低級アルキル基を意味する(但し、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は同時に水素を意味しない)で示される基、または式(III)。

【0008】

【化6】



(III)

【0009】(式中、R<sup>6</sup>はハロゲン、低級アルコキシ基、または置換基を有していてもよいアリールアミノ基、R<sup>7</sup>はアシル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)で示される基を夫々意味する]で示される化合物または医薬として許容されるその塩類である。また、この発明の新規な医薬は、上記ピラゾロピリジン化合物または医薬として許容されるその塩類、および医薬として許容される担体を含有する。

【0010】

【発明の構成の説明】上記目的化合物(I)の医薬として許容される好適な塩類は常用の無毒性の塩類であり、その様な例としては、例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)、有機酸塩(例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等)、無機酸塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、アミノ酸との塩(例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)等が含まれる。

【0011】この明細書の上記及び後記の説明において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例及び具体例を、以下詳細に説明する。「低級」とは、特に指示がない限り、炭素原子数1~6個を意味するものとする。

【0012】上記「低級アルキル基」、「アシル(低級)アルキル基」、「アシル(低級)アルカノイル(低級)アルキル基」、「置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基」、「ヒドロキシ(低級)アルキル基」および「低級アルコキシ基」における好適な「低級アルキル」部分としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル等が挙げられる。

【0013】上記「アシル(低級)アルキル基」、「ア

4

シル(低級)アルカノイル(低級)アルキル基」および「アシル基」における好適な「アシル」部分としては、低級アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、オキサリル、スクシニル等)；カルボキシ；保護されたカルボキシ等が挙げられる。

【0014】このうち、上記保護されたカルボキシの好適な例としては、例えばエステル化されたカルボキシ【例えば、低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソブロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等)】；アミド化されたカルボキシ【例えば、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジブロピルカルバモイル、N-ブチル-N-第三級ブチルカルバモイル、N,N-ジベンジルカルバモイル、N-ベンジル-N-ヘキシルカルバモイル、第三級ブトキシカルボニルカルバモイル、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ビロリジニルカルボニル、ビペリジノカルボニル、トリメトキシアニリノカルボニル、(N-エトキシカルボニルメチル)カルバモイル、(N-カルボキシメチル)カルバモイル、(N-アミノ)カルバモイル、イソブロピリデンヒドラジノカルボニル等】等が挙げられる。

【0015】上記「アシル(低級)アルカノイル(低級)アルキル基」における好適な「(低級)アルカノイル」部分としては、上述した例が挙げられる。

【0016】上記「置換基を有していてもよい複素環基」、「置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基」および「置換基を有していてもよいアリールアミノ基」における好適な「置換基」部分としては、ヒドロキシ、ハロゲン(塩素、臭素、フッ素、ヨウ素)、低級アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-シクロプロピルエトキシ、イソブロボキシ、ブトキシ、第三級ブトキシ等)、上記アシル、シアノ、オキソ等が挙げられる。

【0017】上記「置換基を有していてもよい複素環基」および「複素環基」における好適な「複素環基」部分としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのようなヘテロ原子を少なくとも1個含有する飽和または不飽和単環式または多環式複素環基を意味する。

【0018】その様な複素環基としては、例えばアゼチジニル、ビロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジニル、ビラゾリジニル、ビペラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラゾリルなどの窒素原子1個ないし4個を含む飽和3員ないし8員、さらに好ましくは4員ないし6員複素單環基；例えばモルホリニルなどの酸素原子1個ないし

50

2個および窒素原子1個ないし3個を含む飽和3員ないし8員、さらに好ましくは5員または6員複素单環基；例えばチアゾリジニルなどの硫黄原子1個ないし2個および窒素原子1個ないし3個を含む飽和3員ないし8員、更に好ましくは5員または6員複素单環基等が挙げられる。

【0019】上記「置換基を有していてよいアル（低級）アルキル基」における好適な「アル（低級）アルキル」部分としては、フェニル（低級）アルキル（例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等）、ナフチル（低級）アルキル（例えばナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル等）等が挙げられる。

【0020】従って、上記「置換基を有していてよいアル（低級）アルキル基」の好適な例としては、シアノベンジル、シアノフェネチル、シアノナフチルメチル、カルバモイルベンジル、カルバモイルフェネチル、カルバモイルナフチルメチル、フェニルプロピル等が挙げられる。

【0021】上記「保護されたアミノ基」の好適な例としては、アシルアミノ基または好ましい置換基を有していてよいアル（低級）アルキル基（例えば前述したベンジル基、トリチル基など）などの通常用いられている保護基によって置換されるアミノ基などが挙げられる。尚、上記「アシルアミノ基」中の好適な「アシル」部分は、前述した通りである。上記「ハロゲン」としては、前述したハロゲンを参照すれば良い。

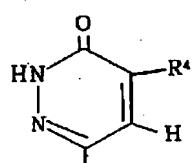
【0022】上記「低級アルコキシ基」としては、前記の低級アルキル基が水酸基に置換した炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

【0023】上記「置換基を有していてよいアリールアミノ基」における好適な「アリール」部分としては、フェニル、トリル、キシリル、ナフチル等が挙げられる。好ましい化合物（I）としては、下記（a）～（f）の化合物が挙げられる。

【0024】（a）R<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は式（IV）

【0025】

【化7】



(IV)

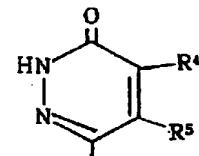
【0026】（式中、R<sup>1</sup>はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基、シアノ基、テトラゾリル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、アミノ基、または保護されたカル

ボキシで置換されたアミノ基を意味する）で示される基、である化合物であり、より好ましくはR<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は上記式（IV）中、R<sup>2</sup>：カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、シアノ基、テトラゾリル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、アミノ基、またはエステル化されたカルボキシで置換されたアミノ基、で示される基、である化合物。

【0027】（b）R<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は式（V）

【0028】

【化8】



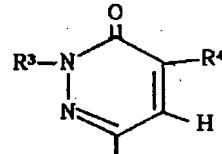
(V)

【0029】（式中、R<sup>1</sup>はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を意味する）で示される基、である化合物であり、より好ましくはR<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は上記式（V）中、R<sup>2</sup>：カルボキシ基またはアミド化されたカルボキシ基、R<sup>2</sup>：低級アルキル基）で示される基、である化合物。

【0030】（c）R<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は式（VI）

【0031】

【化9】



(VI)

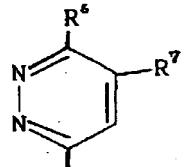
【0032】（式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級アルカノイル（低級）アルキル基、保護されたカルボキシ（低級）アルカノイル（低級）アルキル基、オキソで置換されていてよいテトラヒドロピリダジニル基、または低級アルコキシ若しくはヒドロキシで置換されていてよいフェニル（低級）アルキル基、R<sup>2</sup>はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を意味する）で示される基、である化合物であり、より好ましくはR<sup>1</sup>はフェニル基、R<sup>2</sup>は上記式（VI）中、R<sup>2</sup>：低級アルキル基、低級アルカノイル（低級）アルキル基、エステル化されたカルボキシ（低級）アルカノイル（低級）アルキル基、オキソで置換されたテトラヒドロピリダジニル基、または低級アルコキシ若しくはヒドロキシで置換されたフェニル（低級）アルキル基、R<sup>1</sup>：カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、またはヒドロ

キン（低級）アルキル基、で示される基、である化合物。

【0033】(d)  $R^1$  はフェニル基、 $R^2$  は式 (VII)  
)

【0034】

【化10】



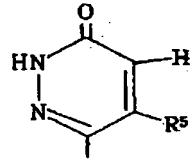
(VII)

【0035】(式中、 $R^1$  はハロゲン、低級アルコキシ基、または低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルアミノ基、 $R^2$  はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基、またはヒドロキシ（低級）アルキル基を意味する) で示される基、である化合物であり、より好ましくは $R^1$  はフェニル基、 $R^2$  は上記式 (VII) 中、 $R^1$  : ハロゲン、低級アルコキシ基、または低級アルコキシで置換されたフェニルアミノ基、 $R^2$  : カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、またはヒドロキシ（低級）アルキル基で示される基、である化合物。

【0036】(e)  $R^1$  はフェニル基、 $R^2$  は式 (VII)  
1)

【0037】

【化11】



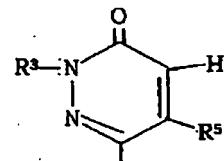
(VII)

【0038】(式中、 $R^1$  は低級アルキル基を意味する) で示される基、である化合物。

【0039】(f)  $R^1$  はフェニル基、 $R^2$  は式 (IX)

【0040】

【化12】



(IX)

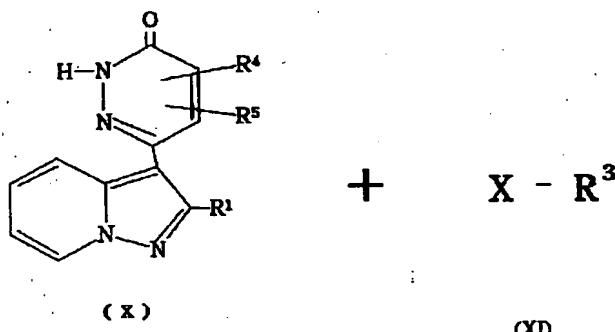
【0041】(式中、 $R^1$  はアシリ（低級）アルキル基、 $R^2$  は低級アルキル基を意味する) で示される基、である化合物。

【0042】次に、この発明の目的化合物 (I) の製造法について説明する。上記目的化合物 (I) の出発原料は、例えば後記する製造例 1 により製造することができる。本発明化合物のうち代表的な化合物についての代表的な製造方法は以下の通りである。

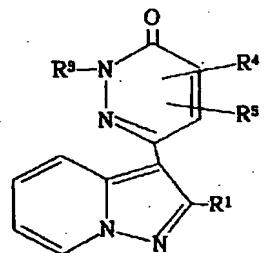
製造法1

【0043】

【化13】



またはその塩類



(XII)

またはその塩類

【0044】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前に定義した通りであり、Xは上述したハロゲンである)。

【0045】この反応は、脱ハロゲン化水素剤、もしくは水素化ナトリウム等の活性化剤の存在下に、化合物

(X) またはその塩類を化合物 (XI) と反応させるもの

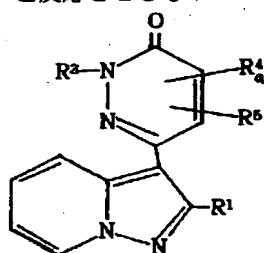
である。詳細には、後述する実施例15を参照すればよ

い。

製造法 2a

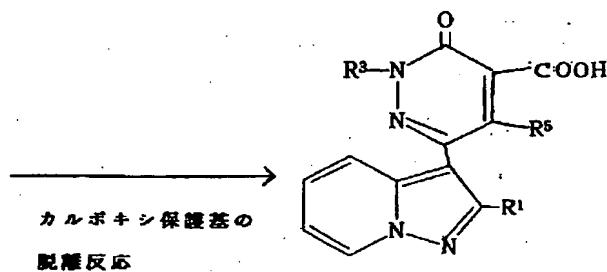
【0046】

【化14】



(XIII)

またはその塩類



(XIV)

またはその塩類

【0047】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>は前に定義した通りであり、R<sup>4</sup>は保護されたカルボキシをそれぞれ表

す)。

【0048】化合物(XIV)またはその塩類は、化合物(XIII)またはその塩類を、そのカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより得られる。詳細には、後述する実施例6および16を参照すればよい。化合物(XIII)及び(XIV)の好適な塩類としては化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

【0049】この反応は通常、通常加水分解、還元等の様な常法によって行われる。

(i) 加水分解: 加水分解は、酸または塩基の存在下に行なうのが好ましい。好適な塩基としては、上述した塩基(例えば水酸化ナトリウム等)が挙げられる。

【0050】好適な酸としては、有機酸(例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)及び無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等)等が挙げられる。

【0051】トリハロ酢酸(例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等)等の様なルイス酸を用いた酸性加水分解は、通常例えば陽イオン捕捉剤(例えばフェノール、アニソール等)の添加によって促進される。

【0052】この反応は通常、水、塩化メチレン、アルコール(例えばメタノール、エタノール等)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン等の様な反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行なわれる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に行なわれる。

【0053】(ii)還元: 還元方法は、化学還元及び接觸

還元等の常法に従って行なわれる。上記化学還元に用いられる好適な還元剤は、金属(例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等)またはクロム化合物塩(例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロム等)と、有機酸(例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸)または無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸等)とを組合せたものである。

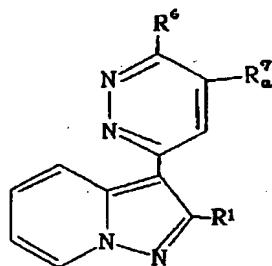
【0054】また、上記接触還元に用いられる好適な触媒としては、パラジウム系触媒(例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、水酸化パラジウム-炭等)、ニッケル系触媒(例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネニッケル等)、白金系触媒(白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等)等の様な常用の触媒が挙げられる。この還元は、中性付近で反応を行うのが好ましい。

【0055】この反応は、通常水、アルコール(例えばメタノール、エタノール、プロパンノール等)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、緩衝溶液(例えばリン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液等)等の様な反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行なわれる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加熱下に行なわれる。脱離反応は、脱離すべきカルボキシ保護基の種類によって選択することができる。

#### 製造法2 b

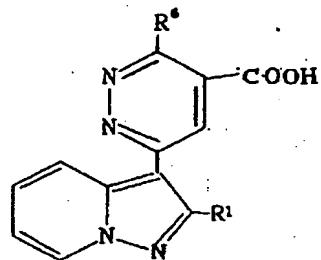
【0056】

【化15】



( XV )

またはその塩類

カルボキシ保護基の  
脱離反応

( XVI )

またはその塩類

【0057】 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup> は前に定義した通りであり、R<sup>7a</sup> は保護されたカルボキシをそれぞれ表す)。

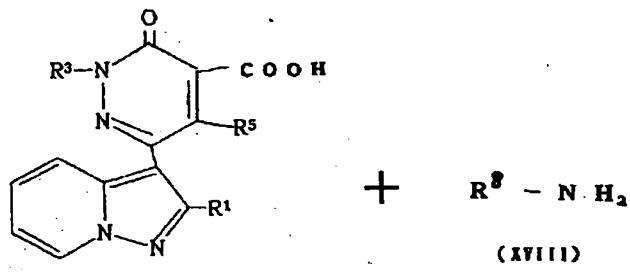
【0058】 化合物 (XVI) またはその塩類は、化合物 (XV) またはその塩類を、そのカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより得られる。詳細には、後述する実施例27を参照すればよい。

【0059】 化合物 (XV) 及び (XVI) の好適な塩類としては化合物 (I) の塩類と同じものが挙げられる。この方法は、実質的に上述した製造法2aと同じである。

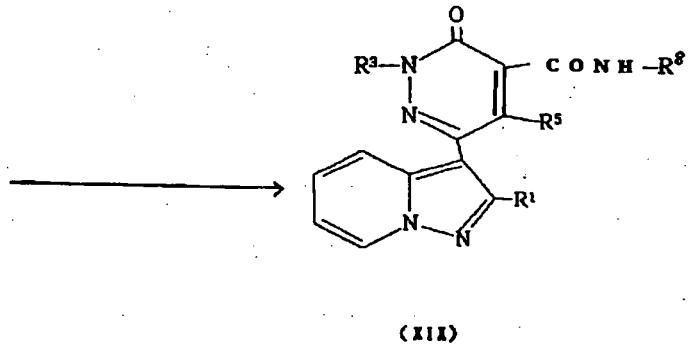
製造法3

【0060】

【化16】



(XVII)  
またはその塩類



(XIX)  
またはその塩類

【0061】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前に定義した通りであり、R<sup>8</sup>は低級アルキル基をそれぞれ意味する)。

【0062】化合物(XIX)またはその塩類は、化合物(XVII)またはその塩類を化合物(XVIII)と反応させることによって製造することができる。詳細には、後述する実施例1、実施例9を参照すればよい。その他の化合物の製造方法については、後記する実施例を参照し実施すればよい。

【0063】これらの方針によって製造される上記目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類は、水に対する溶解性に優れており、医薬製剤の製造に便利である。

【0064】上記目的化合物(I)が優れたアデノシン拮抗作用を有することは、実験によって確認している。前述した様に、この化合物は多くの薬理作用を有し、従って種々の治療剤として有用であるが、そのなかでも特に、心不全治療剤、降圧剤、腎不全治療剤、利尿剤として有用である。

【0065】治療に当たっては、この発明の目的化合物(I)及び医薬として許容されるその塩類は、経口投与、非経口投与および外用投与に適した有機固体状もしくは無機固体状、または液状賦形剤の様な医薬として許容される担体と混合して、上記化合物を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形で使用される。

【0066】上記医薬製剤は、錠剤、顆粒、粉末、カプセルの様な固体状であっても、あるいは溶液、懸濁液、

シロップ、エマルジョン、レモネード等の様な液状であってよい。

【0067】必要に応じて上記製剤中に、助剤、安定剤、潤滑剤およびその他の通常使用される添加剤(例えば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、トウモロコシデンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール等)等が含まれていてよい。

【0068】この発明の化合物(I)の投与量は、患者の年齢や体重、患者の症状、疾患の種類、剤型の種類、投与方法、用いられる化合物(I)の種類等を考慮して適宜決定されるものであるが、通常1回当たりの投与量で1mg、5mg、10mg、20mgを使用すればよく、1日当たりの投与量で、1mgと約1000mgの間の量またはそれ以上の量を投与することもできる。以下、この発明を実施例に従ってさらに詳細に説明する。

【0069】

【実施例】

製造例1

2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(2.0g)および硫酸(0.028mL)をプロピオン酸無水物(9.5mL)に溶解した後、160℃で4時間攪拌しながら加熱した。この混合液を氷水中に注いだ後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲル

(8.0mL)充填のカラムクロマトグラフィー(溶出

液：クロロホルム）にかけて精製した。所望の画分を集め、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで再結晶することにより3-プロピオニル-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.73g)を得た。

mp: 84-86 °C

IR(ヌジョール): 1635, 1620 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0.91(3H, t, J=7.3Hz), 2.44(2H, q, J=7.3Hz), 7.21(1H, dt, J=1.0, 6.9Hz), 7.51-7.68(6H, m), 8.29(1H, d, J=8.9Hz), 8.87(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 76.78, H 5.64, N 11.19

実測値(%) : C 77.13, H 5.62, N 11.24

(+)-ACPI/MS: 251 (M<sup>+</sup> + 1)

【0070】実施例1

3-プロピオニル-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.50g)およびケトマロン酸ジエチル(0.36mL)を100°Cで6.5時間、攪拌しながら加熱した後、ヒドラジン-水和物(0.68mL)を加え、更に125°Cで8時間攪拌下で加熱した。この混合液を減圧留去して得られた残渣をクロロホルムと水の間で分配した。分離した有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲル(20mL)充填のカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルムとメタノールの混液)にかけて精製した。所望の画分を集めた後、アセトンを加えて減圧留去し、残渣をエタノールで再結晶することにより3-[4-(2-イソプロピリデンヒドラジノ)カルボニル-5-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.42g)を得た。

mp: 220-223 °C

IR(ヌジョール): 3200, 3100, 1660, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 回転異性体の1:1混合物 1.59(3H, s), 1.78(3H, s), 1.83(3H, s), 1.85(3H, s), 1.88(3H, s), 1.97(3H, s), 7.03(2H, t, J=6.8Hz), 7.30-7.65(14H, m), 8.81(2H, d, J=7.0Hz), 10.83(1H, s), 10.91(1H, s), 13.26(1H, s), 13.50(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 63.97, H 5.22, N 20.35

実測値(%) : C 64.28, H 5.40, N 19.99

(+)-ACPI/MS: 401 (M<sup>+</sup> + 1)

【0071】実施例2

後記する実施例6と同様にして3-(4-カルボキシ-5-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。

mp: 259-262 °C (エタノール)

IR(ヌジョール): 1700, 1625, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.76(3H, s), 7.04(1H, t, J=6.9Hz), 7.30-7.57(7H, m), 8.82(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 65.21, H 4.14, N 16.01

実測値(%) : C 65.25, H 3.89, N 16.21

(+)-ACPI/MS: 347 (M<sup>+</sup> + 1)

【0072】実施例3

実施例1と同様にして3-(5-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。

mp: 270 °C以上(エタノール)

10 IR(ヌジョール): 1660, 1630, 1590, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.72(3H, s), 6.84(1H, s), 7.02(1H, t, J=6.9Hz), 7.28-7.57(7H, m), 8.80(1H, d, J=6.9Hz), 10.13(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/4H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 70.46, H 4.76, N 18.26

実測値(%) : C 70.83, H 4.53, N 18.42

(+)-ACPI/MS: 303 (M<sup>+</sup> + 1)

【0073】実施例4

後記する実施例15と同様にして3-(5-メチル-3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。

mp: 179-180 °C (エタノール)

IR(ヌジョール): 1730, 1650, 1585, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.70(3H, s), 2.21(3H, s), 5.07(2H, s), 6.95(1H, s), 7.03(1H, t, J=6.8Hz), 7.34-7.64(7H, m), 8.81(1H, d, J=6.8Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C 70.38, H 5.06, N 15.63

30 実測値(%) : C 69.94, H 5.10, N 15.49

(+)-ACPI/MS: 359 (M<sup>+</sup> + 1)

【0074】実施例5

3-アセチル-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.50g)およびケトマロン酸ジエチル(0.44mL)を100°Cで2日間加熱した後、ヒドラジン-水和物(0.76mL)を加えて、更に130°Cで1時間加熱した。この混液に、室温でエタノールを加え、得られた残渣を濾過してエタノールで洗浄した後、乾燥することにより3-(4-ヒドラジノカルボニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.55g)を得た。この固体物をクロロホルム-エタノールで再結晶すると黄色結晶(90mg)が得られた。

mp: 270 °C以上

IR(ヌジョール): 3260, 1680, 1640, 1620, 1580, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.35(2H, broad s), 4.80(1H, broad s), 7.09(1H, dt, J=1.3, 6.9Hz), 7.40-7.49(4H, m), 7.59-7.65(2H, m), 7.79(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H,

$d, J=6.9\text{Hz}$ ), 10.46 (1H, s)

元素分析:  $C_{18}H_{14}N_4O_2 \cdot 0.12M\text{-CHCl}_3$  として

計算値 (%): C 60.34, H 3.95, N 23.30

実測値 (%): C 60.33, H 3.75, N 22.96

(+) -ACPI/MS: 347 ( $M^+ + 1$ )

【0075】実施例6

3-(4-ヒドロジノカルボニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (3.0 g) の12N塩酸 (150 mL) 懸濁液を18時間加熱還流した後、氷水浴中で冷却した。得られた黄色固体物を濾過して集めることにより3-(4-カルボキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (2.65 g) を得た。この固体物 (150 mg) をクロロホルム-エタノールで再結晶すると黄色結晶 (125 mg) が得られた。

mp: 270 °C以上

IR (ヌジョール): 1750, 1645, 1570, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 7.11 (1H, dt,  $J=1.3, 6.8\text{Hz}$ ), 7.44-7.52 (4H, m), 7.55-7.66 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 14.19 (1H, s)

元素分析:  $C_{18}H_{14}N_4O_2$  として

計算値 (%): C 65.06, H 3.64, N 16.86

実測値 (%): C 64.64, H 3.50, N 16.71

(+) -ACPI/MS: 333 ( $M^+ + 1$ )

【0076】実施例7

3-(4-ヒドロジノカルボニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.1 g) の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 懸濁液を加熱下で溶解した後、オキサリルジ第三級ブチル (70 mg) を室温で加え、更に同温度で1日攪拌した。この反応混液を水中に注ぎ、生成した反応固体物を濾過して集めた後、エタノールで再結晶すると3-[4-(3-第三級ブトキシカルボニル)カルバゾイル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (80 mg) が得られた。

mp: 231-232 °C (エタノール)

IR (ヌジョール): 3380, 1740, 1695, 1640, 1580, 1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.40 (9H, s), 7.10 (1H, dt,  $J=1.3, 6.9\text{Hz}$ ), 7.42-7.50 (4H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 9.26 (1H, s), 10.76 (1H, s), 14.07 (1H, s)

元素分析:  $C_{18}H_{14}N_4O_4 \cdot 1/2H_2O$  として

計算値 (%): C 60.65, H 5.09, N 18.45

実測値 (%): C 60.84, H 4.80, N 18.54

(+) -ACPI/MS: 447 ( $M^+ + 1$ )

【0077】実施例8

後記する実施例9と同様にして3-[4-(3, 4, 5

-トリメトキシアニリノカルボニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (3.0 g) を得た。

mp: 270 °C以上 (エタノール-塩化メチレン)

IR (ヌジョール): 1690, 1585, 1550, 1530, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 3.63 (3H, s), 3.77 (6H, s), 7.03 (2H, s), 7.11 (1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.43-7.50 (4H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.80 (1H, s), 14.14 (1H, s)

元素分析:  $C_{18}H_{14}N_4O_4$  として

計算値 (%): C 65.18, H 4.66, N 14.08

実測値 (%): C 64.89, H 4.56, N 13.90

(+) -ACPI/MS: 498 ( $M^+ + 1$ )

【0078】実施例9

3-(4-カルボキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (100 mg)、グリシンエチルエステルの塩酸塩 (46 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (45 mg) および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルバゾイミドの塩酸塩 (64 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (2 mL) 中に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (0.05 mL) を室温で加えた後、同温度で18時間攪拌した。次に、この混合液を水中に注ぎ、得られた固体物を濾過して集めた後、酢酸エチル-塩化メチレンで再結晶すると3-[4-(N-エトキシカルボニルメチル)カルバモイル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (81 mg) を得た。

mp: 265-266 °C

IR (ヌジョール): 1740, 1675, 1630, 1580, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.11 (4H, m), 7.09 (1H, dt,  $J=1.3, 6.9\text{Hz}$ ), 7.42-7.70 (6H, m), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 9.87 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 13.99 (1H, s)

元素分析:  $C_{18}H_{14}N_4O_4$  として

計算値 (%): C 63.30, H 4.59, N 16.78

実測値 (%): C 63.11, H 4.30, N 16.49

(+) -ACPI/MS: 418 ( $M^+ + 1$ )

【0079】実施例10

後記する実施例16と同様にして3-[4-(N-カルボキシメチル)カルバモイル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。

mp: 270 °C以上 (エタノール-塩化メチレン)

IR (ヌジョール): 1715, 1670, 1625, 1575, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 4.03 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=1.3, 6.9\text{Hz}$ ), 7.42-7.70 (6H, m), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 9.84 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 1

3.97(1H, s)

元素分析: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·0.4H<sub>2</sub>O として

計算値(%) : C 60.57, H 4.02, N 17.66

実測値(%) : C 60.82, H 3.68, N 17.34

(+)-ACPI/MS : 390 (M' + 1)

## 【0080】実施例11

実施例9と同様にして3-(4-カルバモイル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。

mp : 270 °C以上 (ジメチルホルムアミド-水)

IR (ヌジョール) : 3310, 3150, 3050, 1680, 1645, 1575, 1510 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.09(1H, t, J=6.9Hz), 7.41-7.48(4H, m), 7.59-7.63(2H, m), 7.82(1H, s), 7.88(1H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, s), 8.84(1H, d, J=6.9Hz), 8.86(1H, s), 13.87(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C 65.25, H 3.95, N 21.14

実測値(%) : C 64.79, H 3.87, N 20.77

(+)-ACPI/MS : 332 (M' + 1)

## 【0081】実施例12

窒素雰囲気下、0°Cで、3-(4-カルバモイル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.5g)およびピリジン(0.16mL)の乾燥ジオキサン(3mL)溶液に塩化チオニルを加えた後、室温で4時間攪拌した。この混液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロロホルム-エタノールで再結晶することにより3-(4-シアノ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.11g)を得た。

mp : 270 °C以上

IR (ヌジョール) : 1660, 1590, 1505 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.09(1H, t, J=6.9Hz), 7.41-7.69(6H, m), 7.82-7.91(2H, m), 8.84(1H, d, J=6.9Hz), 13.96(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 65.25, H 3.95, N 21.14

実測値(%) : C 64.90, H 3.75, N 20.84

(+)-ACPI/MS : 314 (M' + 1)

## 【0082】実施例13

3-(4-シアノ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.36g)、アジ化ナトリウム(8.2mg)およびトリエチルアミン塩酸塩(0.18g)をN-メチル-2-ピロリドン(3.6mL)中に加えた後、攪拌しながら5時間加熱した。この混液を水中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した後、その濾液

液に1N塩酸を加えて酸性にした。生成した固体物を濾過して集めた後、ジメチルホルムアミド-水で再結晶することにより3-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(130mg)を得た。

mp : 270 °C以上

IR (ヌジョール) : 1655, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 7.11(1H, t, J=6.9Hz), 7.43-7.49

10 (4H, m), 7.65-7.69(2H, m), 7.94(1H, d, J=10.9Hz), 7.98(1H, s), 8.86(1H, d, J=6.9Hz), 13.92(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·0.15M-DMFとして

計算値(%) : C 60.33, H 3.58, N 31.08

実測値(%) : C 60.81, H 3.40, N 30.71

(+)-ACPI/MS : 357 (M' + 1)

## 【0083】実施例14

触媒量の硫酸に3-(4-カルボキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(6.3mg)を加

20 え、得られた懸濁液を2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配し、分離したクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル-(n-ヘキサン)で再結晶することにより3-(4-エトキシカルボニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(4.8mg)を得た。

mp : 233-234 °C

30 IR (ヌジョール) : 1715, 1700, 1670, 1630, 1590, 1520 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.09(1H, dt, J=1.4, 6.9Hz), 7.41-7.50(5H, m), 7.59-7.64(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.83(1H, d, J=6.9Hz), 13.56(1H, s)元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%) : C 66.66, H 4.47, N 15.55

実測値(%) : C 66.33, H 4.03, N 15.40

(+)-ACPI/MS : 361 (M' + 1)

## 40 【0084】実施例15

3-(4-エトキシカルボニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.36g)および1-エチル-1-クラウン-6-エーテル(2.6mg)を乾燥テトラヒドロフラン(8mL)中に加え、その懸濁液にカリウムt-ブトキシド(0.12g)を室温で加えた。次に、同温度でこの混液にプロモアセトン(0.092mL)を加えた後、更に1.6時間攪拌した。この混液を水中に注いで得られた固体物を濾去した後、この固体物をシリカゲル(3.0mL)充填のカラムクロマトグラフィー(溶

出液：塩化メチレン-メタノール=100:1)にかけて精製した。所望の画分を集めて溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル-*n*-ヘキサン)で再結晶することにより3-[4-エトキシカルボニル-3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.28g)を得た。

mp: 143-144°C

IR(ヌジョール): 1740, 1715, 1650, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 2.27(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 5.18(2H, s), 7.10(1H, dt, J=6.9Hz), 7.41-7.66(7H, m), 7.96(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 65.49, H 4.92, N 13.28

実測値(%): C 65.18, H 4.45, N 13.21

(+)-ACPI/MS: 417 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0085】実施例16

3-[4-エトキシカルボニル-3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.22g)のメタノール(12mL)溶液に1N水酸化ナトリウム(1.1mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を水に溶解した後、1N塩酸で酸性にした。生成した固体物を濾過して集めた後、クロロホルム-エタノールで再結晶することにより3-[4-カルボキシ-3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.20g)を得た。

mp: 265-267°C

IR(ヌジョール): 1740, 1725, 1630, 1570 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.29(3H, s), 5.25(2H, s), 7.11(1H, t, J=7.8Hz), 7.42-7.61(7H, m), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 8.85(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・0.04M-CHCl<sub>3</sub>として

計算値(%): C 64.24, H 4.11, N 14.24

実測値(%): C 64.33, H 3.88, N 14.19

(+)-ACPI/MS: 389 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0086】実施例17

実施例15と同様にして3-[4-エトキシカルボニル-2-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 175-176°C(酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

IR(ヌジョール): 1720, 1640, 1600, 1525 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14(3H, t, J=7.2Hz), 1.23(9H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 7.10(1H, t, J=6.9Hz), 7.41-7.64(7H, m), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 67.31, H 5.78, N 12.28

実測値(%): C 67.34, H 5.59, N 12.02

(+)-ACPI/MS: 459 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0087】実施例18

実施例16と同様にして3-[4-カルボキシ-2-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 178-179°C(エタノール)

IR(ヌジョール): 1740, 1710, 1630, 1560, 1520, 1500 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.24(9H, s), 5.41(2H, s), 7.10(1H, dt, J=1.3, 6.9Hz), 7.42-7.52(4H, m), 7.60-7.65(3H, m), 7.93(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, d, J=6.9Hz), 13.5(1H, broad s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 66.14, H 5.23, N 12.85

実測値(%): C 66.04, H 4.73, N 12.79

(+)-ACPI/MS: 431 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0088】実施例19

実施例15と同様にして3-[4-エトキシカルボニル-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 175-177°C(酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

IR(ヌジョール): 1720, 1655, 1595, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.13(3H, t, J=7.1Hz), 3.80(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 7.10(1H, t, J=6.9Hz), 7.40-7.51(5H, m), 7.60-7.64(2H, m), 8.06(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値(%): C 67.37, H 4.85, N 14.96

実測値(%): C 67.33, H 4.79, N 14.91

(+)-ACPI/MS: 375 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0089】実施例20

実施例16と同様にして3-[4-カルボキシ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 223-224.5°C(エタノール-クロロホルム)

IR(ヌジョール): 1730, 1630, 1550, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.90(3H, s), 7.12(1H, dt, J=1.4, 6.9Hz), 7.44-7.52(4H, m), 7.61-7.67(3H, m), 8.06(1H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, d, J=6.9Hz), 14.0(1H, broad s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値(%): C 65.89, H 4.07, N 16.18

実測値(%): C 65.79, H 3.92, N 16.08

(+)-ACPI/MS: 347 (M<sup>+</sup> + 1)

50 【0090】実施例21

実施例15と同様にして3-[4-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシカルボニル-2-オキソブチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 128-129 °C (酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

IR (ヌジョール): 1730, 1705, 1650, 1595, 1515 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 2.59 (2H, t, J=6.4Hz), 2.92 (2H, t, J=6.4Hz), 3.61 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.23 (2H, s), 7.10 (1H, dt, J=1.4, 6.9Hz), 7.40 -7.52 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.9Hz), 8.84 (1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C 63.93, H 4.95, N 11.47

実測値 (%): C 63.65, H 4.77, N 11.26

(+)-ACPI/MS: 489 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0091】実施例22

3-[4-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシカルボニル-2-オキソブチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (1.00 mg) およびヒドロジン-水和物 (6.2 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を攪拌しながら7.5時間還流した。得られた固形物を濾去した後、シリカゲル (3.0 mL) 充填のカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール=100:1) にかけて精製した。所望の画分を集めた後、アセトンを加えて溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム-メタノールで再結晶することにより3-[2-(4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン-6-イル)-4-(2-イソプロピリデンヒドロジノ)カルボニル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (5.7 mg)を得た。

mp: 157-159 °C

IR (ヌジョール): 3425, 3220, 1680, 1630, 1575, 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.94 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=7.9Hz), 7.57 (2H, t, J=7.9Hz), 5.15 (2H, s), 7.11 (1H, t, J=6.9Hz), 7.42-7.51 (4H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=10Hz), 8.86 (1H, d, J=6.9Hz), 10.71 (1H, s), 12.18 (1H, s)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C 58.64, H 5.29, N 21.13

実測値 (%): C 58.70, H 5.03, N 21.04

(+)-ACPI/MS: 497 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0092】実施例23

実施例15と同様にして3-[4-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 148-149 °C [酢酸エチル-*n*-ヘキサン]

IR (ヌジョール): 1705, 1665, 1590, 1505 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.7Hz), 7.09 (1H, dt, J=1.3, 6.9Hz), 7.33-7.69 (9H, m), 7.79 (1H, d, J=8.9Hz), 8.82 (1H, d, J=6.9Hz)

(+)-ACPI/MS: 481 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0093】実施例24

実施例6と同様にして3-[4-カルボキシ-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 231-232 °C (エタノール-塩化メチレン)

IR (ヌジョール): 1740, 1630, 1550, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.76 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.11 (1H, t, J=6.9Hz), 7.38 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44-7.69 (7H, m), 7.75 (1H, d, J=8.9Hz), 8.84 (1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C 69.02, H 4.46, N 12.38

実測値 (%): C 69.14, H 4.38, N 12.53

(+)-ACPI/MS: 453 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0094】実施例25

3-[4-エトキシカルボニル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (1.0 g) の塩化ホスホリル (5 mL) 溶液を攪拌しながら0.5時間還流した後、碎氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶することにより3-[3-クロロ-4-エトキシカルボニルピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (0.69 g)を得た。

mp: 139-141 °C

IR (ヌジョール): 1725, 1620, 1570, 1505 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 4.34 (2H, q, J=7.0Hz), 7.18 (1H, t, J=6.9Hz), 7.49-7.65 (7H, m), 8.28 (1H, d, J=8.9Hz), 8.90 (1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C 63.41, H 3.99, N 14.79

実測値 (%): C 62.90, H 3.57, N 14.48

(+)-ACPI/MS: 379 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0095】実施例26

3-[3-クロロ-4-エトキシカルボニルピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (0.2 g) および3,4,5-トリメトキシアニリン (0.192 g) のエタノール (4 mL) 溶液を65 °Cで6時間攪拌しながら還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、1N-塩酸を加えて酸性にし、固

形分を濾過して集めた。この固体分をエタノール-塩化メチレンの混液で再結晶することにより3-(4-エトキシカルボニル-3-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.24g)を得た。

mp: 214-215 °C

IR(ヌジョール): 3260, 1690, 1600, 1570 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 3.66(3H, s), 3.81(6H, s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 7.09(1H, t, J=6.9Hz), 7.16(2H, s), 7.41-7.60(7H, m), 7.17(1H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, d, J=7.0Hz), 9.49(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

計算値(%): C 66.28, H 5.18, N 13.33

実測値(%): C 66.17, H 5.22, N 13.18

(+)-ACPI/MS: 526 (M<sup>+</sup> + 1)

【0096】実施例27

実施例16と同様にして3-(4-カルボキシ-3-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 192-194 °C (H<sub>2</sub>O)

IR(ヌジョール): 1680, 1600, 1560 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.66(3H, s), 3.81(6H, s), 7.08(1H, t, J=6.9Hz), 7.16(2H, s), 7.43-7.63(7H, m), 8.06(1H, d, J=8.9Hz), 8.83(1H, d, J=6.9Hz), 9.96(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 64.40, H 4.74, N 13.91

実測値(%): C 64.50, H 4.70, N 13.88

(+)-ACPI/MS: 498 (M<sup>+</sup> + 1)

【0097】実施例28

3-(3-クロロ-4-エトキシカルボニルピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.15g)およびナトリウムエトキシド(0.119g)の乾燥エタノール(20mL)溶液を65 °Cで0.5時間攪拌しながら還流した。この溶液を酢酸エチルと水との間で分画し、分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、およびブラインで順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をエタノールで再結晶することにより3-(3-エトキシ-4-エトキシカルボニルピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.54g)を得た。

mp: 110-112 °C (エタノール)

IR(ヌジョール): 1705, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.17(3H, t, J=7.1Hz), 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 4.61(2H, q, J=7.0Hz), 7.11(1H, dt, J=1.3, 6.8Hz), 7.42-7.59(7H, m), 8.14(1H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, d, J=6.8Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%): C 68.03, H 5.19, N 14.42

実測値(%): C 67.66, H 4.98, N 14.39

(+)-ACPI/MS: 389 (M<sup>+</sup> + 1)

【0098】実施例29

実施例14と同様にして3-(4-メトキシカルボニル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 219-229 °C (塩化メチレン-メタノール)

IR(ヌジョール): 1730, 1645, 1590, 1505 cm<sup>-1</sup>

10 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.71(3H, s), 7.09(1H, t, J=6.8Hz), 7.40-7.69(7H, m), 7.88(1H, d, J=8.9Hz), 8.83(1H, d, J=6.8Hz), 13.59(1H, s)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1/10H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 64.31, H 4.03, N 15.79

実測値(%): C 64.18, H 3.77, N 15.88

(+)-ACPI/MS: 347 (M<sup>+</sup> + 1)

【0099】実施例30

実施例25と同様にして3-(3-クロロ-4-メトキシカルボニルピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 178-179 °C (酢酸エチル)

IR(ヌジョール): 1710, 1625, 1580 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.79(3H, s), 7.17(1H, t, J=6.8Hz), 7.40-7.62(6H, m), 7.70(1H, s), 8.23(1H, d, J=9.0Hz), 8.90(1H, d, J=6.8Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1/2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 61.05, H 3.78, N 14.99

実測値(%): C 61.05, H 3.71, N 14.66

(+)-ACPI/MS: 364 (M<sup>+</sup> + 1)

【0100】実施例31

実施例28と同様にして3-(3-メトキシ-4-メトキシカルボニルピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 171-172 °C (メタノール)

IR(ヌジョール): 1710, 1625, 1505 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.76(3H, s), 4.16(3H, s), 7.11(1H, t, J=6.9Hz), 7.42-7.57(7H, m), 8.08(1H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, d, J=6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C 65.57, H 4.79, N 15.29

実測値(%): C 65.62, H 4.40, N 15.46

(+)-ACPI/MS: 361 (M<sup>+</sup> + 1)

【0101】実施例32

実施例16と同様にして3-(4-カルボキシ-3-メトキシピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

mp: 225-226 °C (H<sub>2</sub>O)

IR(ヌジョール): 1700, 1685, 1625, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.14(3H, s), 7.10(1H, t, J=6.9Hz), 7.40-7.58(7H, m), 8.08(1H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, d, J=6.9Hz)

50

6.9Hz)

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 1/3H<sub>2</sub>O として

計算値(%) : C 64.77, H 4.18, N 15.90

実測値(%) : C 64.78, H 4.03, N 15.74

(+) - A C P I / M S : 347 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0102】実施例3-3

塩化メチレン(1.5ml)中に、3-(4-カルボキシ-3-メトキシピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.57g)、塩化チオニル(0.37ml)および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、この混液を4時間還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を乾燥トルエン(1.5ml)中に懸濁させた後、氷冷下にて、70% - ビス(2-メトキシエトキシ)水素化アルミニウムナトリウム(1.9ml)のトルエン溶液を滴下した。この混液を1時間攪拌した後、10% 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に水酸化ナトリウムを加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル(3.0ml)

1) 充填のカラムクロマトグラフィー【溶出液: 塩化メチレンとメタノール(50:1)の混液】にかけて精製した。所望の画分を集め、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混液で再結晶することにより3-(4-ヒドロキシメチル-3-メトキシピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.52g)を得た。

m.p. : 160-162 °C

I R (ヌジョール) : 3220, 1630, 1605, 1525 cm<sup>-1</sup>N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.29(3H, s), 4.41(2H, dd, J=1.1, 5.4Hz), 5.29(1H, t, J=5.4Hz), 7.07(1H, d, t, J=1.4, 6.9Hz), 7.37-7.60(7H, m), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 8.82(1H, d, J=6.9Hz)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> として

計算値(%) : C 68.66, H 4.85, N 16.86

実測値(%) : C 68.67, H 4.81, N 16.86

(+) - A C P I / M S : 333 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0103】実施例3-4

メタンスルホン酸(3ml)中に、3-(4-ヒドロキシメチル-3-メトキシピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.2g)およびDL-メチオニン(0.34g)を加え、室温で4日間攪拌した。この混液をクロロホルムと水の間で分配させた後、分離したクロロホルム層を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル(2.0ml)充填のカラムクロマトグラフィー【溶出液: 塩化メチレンとメタノール(5:1)の混液】にかけて精製した。所望の画分を集め、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールで再結晶することにより3-(4-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

m.p. : 187-188 °C [酢酸エチル-(n-ヘキサン)]

I R (ヌジョール) : 3250, 1630, 1580, 1520 cm<sup>-1</sup>  
N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.33(2H, d, J=5.2Hz), 5.17(1H, t, J=5.2Hz), 5.27(2H, s), 6.70-6.79(3H, m), 7.06(1H, t, J=6.9Hz), 7.13-7.21(2H, m), 7.35(1H, t, J=8.9Hz), 7.43-7.47(3H, m), 7.59-7.64(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.9Hz), 8.80(1H, d, J=6.9Hz), 9.44(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 1/5AcOEt · 1/4H<sub>2</sub>O として

-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(6.6mg)を得た。

m.p. : 233-239 °C

I R (ヌジョール) : 3300, 1705, 1660, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>  
N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.32(2H, d, J=5.3Hz), 5.15(1H, t, J=5.3Hz), 7.06(1H, t, J=6.9Hz), 7.20(1H, s), 7.36-7.49(4H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.84(1H, d, J=8.9Hz), 8.80(1H, d, J=6.9Hz), 13.09(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 1/3H<sub>2</sub>O として

10 計算値(%) : C 66.66, H 4.45, N 17.27

実測値(%) : C 66.60, H 4.35, N 16.89

(+) - A C P I / M S : 319 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0104】実施例3-5

室温下、テトラヒドロフラン(1.0ml)中に、3-(4-ヒドロキシメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.50g)、第三級ブトキシカリウム(0.19g)および1,8-クラウン-6-エーテル(4.2mg)を加えた後、この混液に更に3-

20 塩化メトキシベンジル(0.23ml)を攪拌しながら加え、室温で更に2日間攪拌した。この混液を水中に注ぎ、得られた残渣を集めた後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混液で再結晶することにより3-(4-ヒドロキシメチル-2-(3-メトキシベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.31g)を得た。

m.p. : 129-131 °C

I R (ヌジョール) : 3260, 1650, 1605, 1580 cm<sup>-1</sup>30 N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.75(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.2Hz), 5.18(1H, t, J=5.2Hz), 6.89-6.94(3H, m), 7.05(1H, t, J=6.9Hz), 7.19(1H, s), 7.26-7.46(5H, m), 7.50-7.65(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.7Hz), 8.80(1H, d, J=6.9Hz)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O として

計算値(%) : C 69.78, H 5.18, N 12.52

実測値(%) : C 69.98, H 5.17, N 12.64

(+) - A C P I / M S : 439 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0105】実施例3-6

実施例3-4と同様にして3-(4-ヒドロキシエチル-2-(3-ヒドロキシベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得た。

m.p. : 187-188 °C [酢酸エチル-(n-ヘキサン)]

I R (ヌジョール) : 3250, 1630, 1580, 1520 cm<sup>-1</sup>N M R (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.33(2H, d, J=5.2Hz), 5.17(1H, t, J=5.2Hz), 5.27(2H, s), 6.70-6.79(3H, m), 7.06(1H, t, J=6.9Hz), 7.13-7.21(2H, m), 7.35(1H, t, J=8.9Hz), 7.43-7.47(3H, m), 7.59-7.64(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.9Hz), 8.80(1H, d, J=6.9Hz), 9.44(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 1/5AcOEt · 1/4H<sub>2</sub>O として

計算値(%) : C 69.39, H 4.98, N 12.55

実測値(%) : C 69.45, H 5.20, N 12.29

(+) -ACPI/MS : 425 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0106】実施例37

3-(4-カルボキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg)、ジフェニルホスホロアジデート(0.071mL)およびトリエチルアミン(0.069mL)を乾燥第三級ブタノール(2mL)中に加え、攪拌しながら6時間還流した。この混液を水と酢酸エチルの間で分画し、分離した酢酸エチル層を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル(10mL)充填のカラムクロマトグラフィー[溶出液:塩化メチレンとメタノール(60:1)の混液]にかけて精製し、所望の画分を集め溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混液で再結晶することにより3-(4-第三級ブキシカルボニルアミノ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(58mg)を得た。

mp : 206-210 °C (分解)

IR (ヌジョール) : 3200, 1725, 1635, 1590, 1520 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.35(9H, s), 7.05(1H, dt, J=1.3, 6.9Hz), 7.41-7.48(4H, m), 7.53(1H, s), 7.60-7.65(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.9Hz), 8.33(1H, s), 8.80(1H, d, J=6.9Hz), 13.30(1H, s)

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. A 61K 31/50

識別記号 庁内整理番号

ABN  
ABP  
ABR  
ABS  
ABU  
ABX  
ACB  
ACD  
ACF  
ACN  
ACV  
ACX  
ADD  
ADM  
ADP  
AED

F I  
A 61K 31/50

## 技術表示箇所

ABN  
ABP  
ABR  
ABS  
ABU  
ABX  
ACB  
ACD  
ACF  
ACN  
ACV  
ACX  
ADD  
ADM  
ADP  
AED

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C 65.50, H 5.25, N 17.36

実測値(%) : C 65.08, H 5.12, N 17.03

(+) -ACPI/MS : 404 (M<sup>+</sup> + 1)

## 【0107】実施例38

3-(4-第三級ブキシカルボニルアミノ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.2g)および濃塩酸(0.4mL)のメタノール溶液を攪拌しながら4時間還流した。この反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、得られた固体を濾過して集めた後、エタノールで再結晶することにより3-(4-アミノ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(98mg)を得た。

mp : 270 °C以上

IR (ヌジョール) : 3400, 3320, 3200, 1685, 1600, 1550 cm<sup>-1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 6.13(1H, s), 6.32(2H, s), 7.00(1H, dt, J=1.4, 6.8Hz), 7.29-7.50(4H, m), 7.62-7.67(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.9Hz), 8.75(1H, d, J=6.8Hz), 12.65(1H, s)元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%) : C 66.14, H 4.44, N 22.69

実測値(%) : C 66.24, H 4.11, N 22.36

(+) -ACPI/MS : 304 (M<sup>+</sup> + 1)